

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

PREMENOPOZAL
ADNEKSİYAL KİTLELERİN
AYIRICI TANISINDA HE4'ÜN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. NİL ATAKUL

İSTANBUL-2011

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Velittin Yedigöz'e ve tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Değerli hocam Prof. Dr. Fuat Demirkıran'a tez çalışmam sırasında gösterdiği yardım ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Dildar Konukoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı ebe, hemşire, sekreter ve personeline de teşekkür ediyorum.

Dr. Nil Atakul

2011, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL-METOD	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	26
SONUÇLAR	30
ÖZET	31
ABSTRACT	32
KAYNAKLAR	33

GİRİŞ

Adneksiyal kitle rutin ultrasonografik görüntüleme, pelvik muayene veya cerrahi operasyonlar sırasında sık karşılaşılan bir bulgudur.

Over kanserleri kadınlarda yaklaşık olarak bütün kanserlerin %4' üdür (1,2) ve kadınlarda kanserden ölümlerin 5. en sık sebebidir (2). Mortalite hastalığın evresi ile yakından ilişkilidir: 5 yıllık sağkalım evre 1 veya 2 de %70' den fazla, evre 3 veya 4'te %0-20 arasındadır.

Over kanserinin belirgin semptomları yoktur (2), bu yüzden hastaların çoğu geç evrede teşhis edilir. Kanser antijeni 125 (Ca 125) over kanserinde belirteç olarak kullanılmaktadır (2,4,6). Ca 125 ve ultrasonografik bulgular over kanserinin erken teşhisi için kullanılmaktadır (2,3-7). Bu yöntemlerin düşük sensitivite ve spesifite gibi olumsuz yönleri vardır. Ca 125'in over kanserindeki sensitivite ve spesifitesi tümör evresine bağlıdır, evre 1 hastalarda % 50 anormal Ca 125 değerleri izlenirken, evre 3-4 hastalarda % 89-90 anormal Ca 125 değerleri saptanır (3-9). Ca 125' teki en önemli problem düşük tanı spesifitesidir, farklı kökenli kanserlerde anormal yüksek değerlerde Ca 125 değerleri olabilir, bunlara ovaryen olmayan jinekolojik kanserlerde dahildir (endometriyum, endoserviks), başka epithelyal tümörlerde (akciğer kanseri) ve lenfoma gibi non-epithelyal tümörlerde de Ca 125 yüksekliği saptanabilir (4,7-16). Yüksek Ca 125 konsantrasyonları birçok selim olaydada yükselebilir, efüzyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve over kisti, myom ve özellikle menopoz öncesi kadınlarda görülen endometriyosis (3,4,7-9,16) gibi selim jinekolojik olaylarda yükselir. Ayrıca Ca 125 konsantrasyonları menstrulasyon sırasında ve gebelik gibi durumlarda artar (16-18).

Wyshak ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada adneksiyal kitle nedeniyle yapılan operasyonların yaklaşık %60'ında patoloji cevabı fonksiyonel kist olarak bildirilmiştir (19). Bu bilgiler ışığında bakıldığında özellikle premenopozal çağda adneksiyal kitle tanısı konulan olguların çok az bir bölümünde laparotominin gerekli olduğu düşünülebilir.

Adneksiyal kitlelerin invazif girişimler öncesi ayırıcı tanısında kullanılan yöntemler ile ilişkili olarak geçen 10 yıl içinde özellikle ultrasonografide pek çok heyecan verici teknik gelişme olmuştur ve bunlardan birisi hiç şüphesiz renkli Doppler ultrasonografidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda intra-peritümöral RI (Rezistans

İndeksi) ve PI (Pulsatilite İndeksi) değerlerinin şüpheli ultrasonografik bulguları olan ovariyal kitlelerin selim ve malign ayrımında önemli bulgular verdiği gösterilmiştir (20). Ancak gerek morfolojik değerlendirme yapan konvansiyonel USG ve gerekse fonksiyonel değerlendirme yapan Doppler USG verilerinde önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, USG ile adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında beklenen düzeye gelinememiştir. Ayrıca serum tümör belirteç düzeyleri de preoperatif değerlendirmelerde ayırıcı tanı yönünden yeterli bulgular vermemektedir.

Over kanserinin preoperatif ayırıcı tanısında kullanılan tümör belirteçleri, aynı zamanda hastalığın takibinde kullanılarak tümör tekrarlamalarının önceden belirlenmesinde rol oynar. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, preoperatif tümör belirteç düzeylerinin ve sitotoksik tedavi sırasındaki değişkenliklerinin hastalığın prognozu ile ilgili olduğu dair bulgular elde edilmiştir.

Yakın zamanlarda human epididimal protein 4 (HE4) over kanserlerinde tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. HE4 human epididimal proteinin prekürsörü bir proteindir, kromozom 20q12-13.1 üstündeki bir genden kodlanmıştır (21-23).

HE4'ün over kanserlerinde sıklıkla ekspresyonu artar (21), fakat pulmoner, endometriyal, meme adenokarsinomu ve daha az sıklıkla gastrointestinal, renal ve transizyonel hücreli karsinomlarda da ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (22-24). Yapılan geçmiş çalışmalarda HE4 proteininin tanı sensitivitesinin Ca 125 ile benzer olduğu fakat jinekolojik kanserlerde selim jinekolojik hastalıklara göre tanı spesifitesinin arttığı belirtilmiştir (7,8,22). Yine de HE4 proteininin tanı spesifitesi başka tür selim ve malign olgularda çalışılmamıştır, bu durumda potansiyel yanlış pozitif sonuçların over kanserinde kullanılan CA 125 gibi tümör belirteçlerinde de gözlenebileceği göz önüne alınmalıdır (2-4, 7-17).

Jacobs ve ark. (25), kanser risk indeksini kullanarak (RMI) bir algoritim kurmuşlardır. Ultrason bulguları, pelvik kitlenin yapısı, CA 125 değerleri ve hastanın menopozal durumuna göre hastalar düşük ve yüksek riskli olarak ikiye ayrılmıştır. Fakat CA 125'in özellikle menopoz öncesi kadınlardaki selim jinekolojik patolojilerdeki yanlış yüksek pozitiflik oranı, epithelyal over tümörlerinin tanısını özellikle menopoz öncesi kadınlarda sınırlar (26-30). Operasyon öncesi CA 125 değeri epithelyal over tümörlerinin prognozuyla ilgisizdir (31,32).

Epithelyal over kanserlerinde bilinen risk faktörleri cerrahi evre (FIGO), histolojik tip, asit, lenf nodu tutulumu ve sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidü tümöre bağlıdır (33). Bu faktörler epithelyal over kanserlerinin biyolojisini anlamada yetersizdir. Bu yüzden epithelyal over kanser tanısı ve prognozu için yeni metodlar geliştirilmelidir.

İlk olarak hastalar genel sağkalımı arttıran optimal cerrahi tedaviyi almalıdır (34-38). Epithelyal over kanserlerinde hastalık prognozunun bilinmesi daha etkili cerrahi sonrası tedaviye olanak sağlar. Serum analizleri düşük bütçeli, non-invazif ve operetör değişkeninden etkilenmeyen bir yöntemdir. Bu sebeple epithelyal over kanserlerinin tanısında gelişme sağlayacak yeni biyomarkırlar araştırılmaktadır (39, 40).

Çalışmaların çoğunda HE4'ün pelvik kitlesi olan hastalarda en umut vadeden serum biyomarkırı olduğu gösterilmiştir (41, 42-46). Yapılan bir çalışmada HE4'ün ileri evre over kanserlerinde hastalısız sağkalım için prognostik bir belirteç olduğu saptanmıştır (48).

Yaptığımız çalışmada; HE4 ve CA 125 serum konsantrasyonlarını selim ve malign adneksiyal kitlesi olan hastalarda; CA 125 ve HE4'ün over kanseri öngörüsünde klinik yararlılığını karşılaştırmaktayız.

GENEL BİLGİLER

Genel jinekoloji muayenesi olan birçok hastada pelvik kitle ayırıcı tanısı önemli bir yer tutar. Bu nedenle bir jinekoloğun pelvik kitlelere yaklaşımı deneyimi ile birlikte birçok faktörü göz önüne almasını gerektirir. Çünkü bir pelvik kitle karşısında ayırıcı tanı yapılması gereken pek çok patoloji vardır (Tablo-1).

Tablo-1 PELVİK KİTLE AYIRICI TANISI	
*Over	Fonksiyonel kist
	Neoplastik kist
	Selim
	Malign
	Endometriosis
*Fallopian tüp	Tube-ovaryal apse
	Hidrosalpenks
	Paraovaryan kist
	Ektopik gebelik
	Neoplazi
*Uterus	Bikornuat uterus, gebelik
	Saplı/İnterligamentöz myom
*Barsak	
	Divertikülit
	İleit
	Appendisit
	Kolon Ca
*Diğer	
	Pelvik böbrek
	Urakus kisti
	Abdominal duvarda hematoma/apse
	Retroperitoneal neoplazi

Pelvik kitlelerin ayırıcı tanısı çok geniştir, hidrosalfenks ve tuba-overyan abse gibi pelvik inflamatuvar hastalığın sebep olduğu enfeksiyona sekonder; fizyolojik veya fonksiyonel kist; endometriomalar; selim ve malign tümörler; organ veya overlere yakın bölge kaynaklı kitleler pelvik kitlelere sebep olabilir. En uygun tanıya varmak için hastanın yaşı, hikayesi, fizik muayene bulguları, ultrasonografik görünüm ve biyokimyasal değerler göz önüne alınmalıdır.

Hasta yaşı pelvik kitlenin etiyojisi hakkında önemli bilgiler verir. Yenidoğanda <1-2 santim pelvik kitle genellikle maternal hormanlardan dolayı oluşan fonksiyonel kistlerdir. Bu kistler yaşamın ilk birkaç ayı içinde geriler. Bu süreden sonra germ hücreli tümör olasılığı artar; sıklıkla selim kistik teratom (dermoid) ve disgerminom olasılığı artar.

Menarş sonrası adneksiyal kitleler çoğunlukla folikül veya korpus luteum kistidir. Bu yaş grubunda ayrıca selim endometriyomalar, polikistik overler ve korpus luteum kistleri görülür. Reprodüktif çağda özellikle dış gebelik göz önüne alınmalıdır. Myomlarda bu çağda sık görülen neoplazımlardır. Bu tümörler premenapozal kadınların % 30'unda ve siyah ırkta izlenirler (49). Genç yaştaki kadınlarda görülen malign tümörlerin hebeset derecesi genellikle düşüktür veya borderline tümörlerdir.

Yaşın artmasıyla beraber hebeset oranı artar. Menapoz öncesi kadınlarda primer over neoplazımlarının kötü huylu olma oranı %13 iken, menopoz sonrası bu oran % 45'e yükselir (50). Malign over tümörleri primer over kanseri olabileceği gibi uterus, meme veya gastrointestinal sistemle ilgili olabilir. Over kaynaklı olmayan etiyojiler ise fibrom, myom veya divertikül abseleri olabilir.

Ovariya kitleler

I. Neoplastik Olmayan Kitleler

A. Fonksiyonel Over Kistleri

Overin selim neoplastik olmayan kitleleri arasında en sık reproduktif çağda klinik olarak tespit edilebilen fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta folikül kisti, korpus luteum ve teka-lutein kistleri bulunmaktadır. Fonksiyonel kistler ovariyal büyümelerin en sık görülen nedenidir(3). Bu kistlerin ayırıcı tanısı gerekli olmayan cerrahi müdahaleler için oldukça önemlidirler. Fonksiyonel kistler genellikle uniloküler, düzgün ve ince cidarlı kistlerdir (51).

Folikül Kist:

Matür folikülün ovulasyon sırasında rüptüre olamaması sonucu oluşur. Pelvik muayenede tesadüfen saptanırlar. Ovaryum yüzeyinin hemen altında yer alırlar ve içlerinde berrak, sulu, yapışkan kıvamlı olmayan bir sıvı bulunur. Folikül kistlerinin içi, çok katlı granuloza hücre tabakasıyla döşelidir (52).

Korpus Luteum:

Ovulasyon sonrası folikül içinde kan birikmeye devam etmesi ve korpus luteum boyutunun 3 cm'i geçmesi sonucu oluşur. Ektopik gebelikle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Her iki durumda adet gecikmesi, adneksiyal kitle ve ağrı semptomları ile prezente olabilir. Bu kistlerin sonografik görünümleri genellikle zaman içinde değişir ve çoğu 2-3 haftada spontan geriler (52).

Teka Lutein:

Aşırı gonadotropin salgısına bağlı olarak meydana gelirler. Tekiz veya çoğul gebelikte, özellikle mol hidatiform'da, koryokarsinom'da ve gonadotropin tedavisi gören hastalarda (OHSS-ovariyan hiperstimulasyon sendromu) kitleler de meydana getirebilir ve deneyim sahibi olmayan biri için teşhis sorunu oluştururlar. Tipik olarak büyük, multiseptalı, bilateral kitlelerdir, fakat septal kalınlaşma göstermezler (53). Bu kistler dolaşımda bulunan yüksek düzeyde human chorionic gonadotropinin (hCG) overleri aşırı uyarması sonucu meydana gelmektedir (54).

Fonksiyonel kistlerin büyük çoğunluğu sadece izlem ile takip edilir. Sık tekrarlayan kistleri olan hastalarda oral kontraseptifler bir seçenek olarak önerilebilir.

Fonksiyonel kistlerdeki en önemli sorun ayırıcı tanıdaki (özellikle kitle boyutu fazlaysa) zorluktur ve persiste eden kitleler cerrahi müdahale gerektirebilir, bu durum hastada fertilitate problemleri oluşturabilir.

Tablo 2: Selim ovaryan kitlelerin sınıflaması.

Selim Ovariyal Kitleler

Neoplastik Olmayan Kitleler

A. Fonksiyonel Kistler

*Folikül Kisti

*Korpus Luteum

*Teka Lutein Kisti

B. Retansiyon Kistleri

*Paraovariyan Kistler

*Endometrioma

Diğer

*Tubo Ovaryan Abse veya Kompleksi

*Germinal İnklüzyon Kistleri

B. Retansiyon Kistleri

Paraovaryan Kistler

Paraovaryan kistler wolffian kanalının mesovaryumdaki kalıntılarından kaynaklanan selim kistlerdir. Dev boyutlara ulaşma potansiyelleri vardır. USG'de ince cidarlıdır, solid eleman içermezler fakat bazen kanama bulguları, nadiren de internal septasyonlar görülür (55). Ultrasonografide over dokusunun belirlenmesi ile ekstraovaryan kaynaklı olduğu tespit edilebilir ve genellikle hastada cerrahi operasyon öyküsü vardır.

Endometrioma

Endometriyal dokunun uterus dışındaki dokularda bulunmasıdır. En sık overlerde yerleşim gösterir. Minimal boyutlarda implantlar şeklinde olabileceği gibi pelvik veya gastrointestinal yayılım yapabilecek boyutlara gerileyebilirler. Özellikle menopoz öncesi kadınlarda bulunmaları ve CA 125 yüksekliğine sebep olmaları nedeniyle ayırıcı tanıda zorluğa sebep olabilirler.

Neoplastik Kitleler

***Germ Hücreli Tümörler**

- Selim (Matür) Kistik Teratom
- Diğer

***Epitelyal Tümörler**

- Seröz Kistadenom
- Müsinöz Kistadenom
- Endometriyoid Tümör
- Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör
- Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör
- Kistadenofibrom

*** Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler**

- Fibrom
- Tekom
- Hilus Hücreli Tümör

***Mikst Tümör**

Germ Hücreli Tümörler

Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

Over tümörlerinin %10-25'ini oluşturur. Matur kistik teratomların %80'den fazlası reproduktif çağda görülür. Pluripotansiyel germ hücrelerinden kaynaklandıklarından gross olarak saç / diş / kıl gibi yapıların kistin içeriğinde izlenmesiyle tanınabilirler. Dermoid kistlerin ultrasonda değişken görünüşleri vardır. Bazen diş veya kıkırdak gibi materyallere bağlı akustik gölge bırakan hiperekojen alanlar görülebilir. Selim kistik teratomlarda malign dejenerasyon oluştuğunda bu, genellikle skuamöz tiptedir ve kistlerin % 1-3'ünde görülür, nadir olarak adenokarsinom, sarkom ve karsinoid tümöre dönüşebilirler. Malignite riski düşük olmasına rağmen torsiyon ve rüptür potansiyelinden dolayı cerrahi olarak çıkarılmalıdır (56).

Epitelyal Tümörler

Seröz Kistadenom

Overin en sık görülen tümörü seröz kist adenokarsinomdur.

Bilateralite; Borderline'da %35, malign'de %40-60. Tanı anında over dışı yayılım oranı; Borderline'da %30, Malign'de %85. Tümörlerin %50'si 15 cm'nin üzerindedir.

Patognomik olarak Psammoma cisimcikleri görülür.

Müsinöz Kistadenom

Hücre tipleri bakımından farklılık görülebilir, borderline'da endoservikal kanal, intestinal, goblet ve endokrin tipte, Malign'de intestinal tipte hücrelere benzer yapılar vardır. Tüm epitelyal over tümörlerinin % 10-20'sini oluşturur. Bilateral görülme sıklığı % 8-10'dur.

Pelvis dışı yayılım; borderline'da % 15, malign'de %4'tür.

Pseudomixoma peritonei denilen bir tablo ile gelebilir.

Tanı anında pelviste lokalize olsa bile uzak metastazı bulunabilir.

Taşlı yüzük hücrelerinin görülmesi tipiktir, ancak tanıda yardımcı değildir.

Endometriyoid Tümör

Histolojik olarak adenomatoid patern taşırlar. Prognoz seröz ve müsinözlere göre daha iyidir.

Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör

Şeffaf hücreler “clear cell” ve kabara hücreleri (hobnail) görülmektedir.

Şeffaf hücreler diğer hücre tipleri ile birlikte sık görüldüğü için gerçek insidans net bilinmemektedir. Hiperkalsemi ve/veya hiperpreksi ile yakından ilişkilidir. Sıklıkla tek taraflı, overi aşmamış ve düzgün yüzeylidir.

Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık musinoz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Saf formlarında, selim Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir.

Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler

Tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Sex kordlarından, overin mezenkim ve stromasından oluşurlar.

Morfolojik olarak birbirinden farksız dişi ve erkek cinse ait farklı elemanların birleşiminden meydana gelirler. Bu tümörler, female hücre (=granuloza ve teka) ve male hücre (=sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar. Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak ostrojen, progesteron, kortizol gibi steroid hormon sentezleri ile karakterize, büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyelli veya selim olma oranı yüksek, prognozu iyi olan fonksiyonel ovaryan neoplazilerdir.

A- Granuloza-stromal hücreli tümörler

a) Granuloza hücreli tümör, Tekoma-fibroma grubu

B- Androblastomalar (Sertoli-leydig hücreli tümörler)

Her ovariyal neoplazi veya ovariyal kitlelerin %20'si patolojik olarak maligndir. Değişik çalışmalarda premenopozal kadınların %7-13'ünde, postmenopozal kadınların ise %8-45'inde malignite bulunmuştur (57).

Over kanserlerinde en önemli sorun semptomlarının ancak ileri evre tümörlerde ortaya çıkmasıdır. Jinekolojik kanserlerin %33'ü ovariyal orijinli olmasına rağmen kadın genital organlarına bağlı ölümlerin %47'si over kanseri sonucudur (2). Over kanser riski 40 yaşından sonra belirgin olarak artar 70 yaş sonrası ise plato çizer. Özellikle adneksiyal kitlesi olan genç kadınlarda deneyimli ve ayırıcı tanı ile ilgili bilgisi olan bir hekimin muayenesi çok önemlidir.

Over kanserlerinin %85'inden fazlası epithelyaldır (58) ve bu olguların çoğunluğunun kistik komponenti vardır. Solid alan yokluğunda bu lezyonları selim karşıtlarından ultrasonografik olarak ayırmak güç olabilir. Stromal kord tümörleri ve germ hücreli tümörler genellikle solid olma eğilimindedir ve kolaylıkla saplı bir myomu taklit edebilir (2).

Erken bulgular oluşturmaması nedeni ile over kanseri olgularının %60-70'i evre III-IVde tespit edilmektedir (59).

AYIRICI TANI VE KULLANILAN PARAMETRELER

KLİNİK MUAYENE

Pelvik kitlenin etiyolojini belirlemek için iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Enfeksiyona veya maligniteye karşı dikkatli olunmalıdır. Servikal, supraklavikular ve inguinal lenf nodları, plevral efüzyon ve asit bizi tanıya yaklaştırabilir. Meme muayenesi dikkatli yapılmalıdır çünkü meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yerlerden biride overlerdir.

Bimanuel ve rektovajinal muayenede dikkatli olunmalıdır. Bimanuel muayene sırasında kitlenin yeri, boyutu ve mobilitesi anlaşılabilir. Rektovajinal muayene sırasında ise uterosakral ligamanlar, parametrium, douglas boşluğu ve rektum muayenesi yapılabilir.

Menopoz öncesi kadınlarda kompleks adneksiyel kitle, cul-de- sac da nodülerite ve gergin uterosakral ligamanlar endometriyosisi düşündürür. Menopozdaki bir kadında bu bulgular malignansiyi düşündürür.

Pelvik muayene hala ovariyal kitlelerin tespitinde en fazla kullanılan metod olmasına rağmen, başka nedenlerle pelvisin radyolojik görüntülemesi (BT, USG veya MRI) esnasında tesadüfen pelvik kitle tespit edilmesi oldukça sık karşılaşılan bir durum

olmaya başlamıştır. Asit de fizik muayene sırasında tespit edilebilir ve genellikle malign tümörlerle birlikte bulunur.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Adneksiyal kitlelerin tam ve ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemlerinin özel bir önemi vardır. Bu yöntemlerden özellikle USG ayırıcı tanının esasını teşkil eder. Bunun yanında BT ve MRI bulguları bazı özel durumlarda ilave veriler sağlar.

1. ULTRASONOGRAFİ (USG)

- ***Konvansiyonel USG (Siyah-beyaz USG)***
- ***Renkli Doppler USG***
- ***3D USG B.***

2. BT

3.MRI

1.USG; Ultrason muayenesi pelvik kitlelerin tanısında en önemli tanı araçlarından biri olmakla beraber selim ve malign tümörleri ayırmada spesifik bir ultrason kriteri belirlemek mümkün değildir. Adneksiyal ve pelvik kitlelerin tanısında ultrason en önemli teşhis aracıdır. Bir kadının hayatı boyunca normal over boyutu premenapozal kadınlarda 3.5 X 2 X 1.5 cm, menapoz sonrası kadınlarda 1.5 X 0.7 X 0.5 cm' dir. Bir başka deyişle yukanda da belirtildiği gibi ultrasonografi özellikle postmenopozal kadınlarda ovariyal büyümelerin belirlenmesinde jinekolojik muayeneye göre daha değerli bulgular verir. Ultrasonla kitlenin solid veya kistik olduğu, düzgün cidarlı olup olmadığı, septasyon veya papiller yapılar kapsayıp kapsamadığı saptanabilir. Asit varlığı yüksek ihtimalle over kanserini düşündürmelidir, fakat tüberküloz gibi enfektif hastalıklar ayırıcı tanıda yer almalıdır.

USG ile kitlenin boyutu, içeriği, iç ve dış yüzey yapıları, cidar kalınlığı ve cidar düzeni gibi morfolojik özellikleri değerlendirilir.

Sonografi ile basit kistik ovariyal kitlelerde yapılan bir çalışmada hastanın yaşına bakmaksızın 10 cm'nin altındaki kistlerde malignite olasılığının oldukça düşük (%0,3) solid alan ve septa bulunması durumunda ise malignite olasılığının arttığı belirtilmiştir (61). Aynı çalışmada basit solid, septalı, septalı solid ve solid adneksiyal kitleler için malignite oranları sırasıyla %2, %16, %73 ve %40 olarak verilmektedir.

Sassone ve ark. (60), 1991 yılında, malign ve selim tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. Skorlama sisteminin sensitivitesi %100, spesivitesi %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur. Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve selim tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

Pek çok çalışmada malign-selim ovariyal kitle ayırımında pelvik sonografinin sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiştir (61,62,63,64), fakat malignite için %100 spesifik bir ultrason kriteri bulmak mümkün olmamıştır. Endovajinal USG ile vejetasyonların varlığını ve yokluğunu göstererek bir tümörün selim olduğunun olguların %96'sında belirlenebildiği ileri sürülmüştür (65,63). Bir başka çalışmada postmenopozal adneksiyal kistik kitlesi olan kadınlarda negatif belirleyicilik oranı %71 olarak bulunmuştur.

Endovajinal USG tekniklerine *renkli Doppler* akım çalışmalarının eklenmesi kistlerin içindeki ve çevresindeki kan akımı paternine dayanarak selim ve malign ovariyal kistlerin ayırıcı tanısının yapılmasına yardımcı olmaktadır (66). Malign tümörlerde neovaskülarizasyonun artışına bağlı olarak pulsatilite ve rezistans indeks azalır, fakat bu yöntemin güvenilirliği birçok faktörle değiştiği için klinik kullanımı yaygın değildir.

Pulsatilite İndeksi(PI) (Pulsatilite İndeksi = Peak Sistolik Akım Hızı -Diyastol Sonu Akım Hızı /Peak Sistolik Akım Hızı ile Diyastol Sonu Akım Hızı'nın ortalaması) ve **Rezistans İndeksi(RI)** (Rezistans İndeksi = Pourcelot Oranı =Peak Sistolik Akım Hızı — Diyastol Sonu Akım Hızı / Peak Sistolik Akım Hızı) kantitatif olarak kan akımına direnci belirlemeyi sağlamaktadır ve ayıncı tanıda en sık kullanılan parametrelerdir. Pek çok araştırmada adneksiyal kitlelerde 1,0'ın altında PI ve 0,4'ün altında RI değerleri ayıncı tamda sınır değer olarak kabul edilmiştir (67), fakat korpus luteumda,metabolik olarak aktif selim tümörlerde, enflamatuar hastalıklarda ve hızlı büyüyen selim tümörlerde de neovaskülarizasyon olur. Bu nedenle selim ve malign tümörlerde örtüşen RI ve PI değerleri saptamak mümkündür.Bu durum yöntemin güvenilirliğini azaltmaktadır (68).

Yapılan bir çalışmada 50 kadın endovajinal renkli Doppler USG ile incelenmiş ve

primer over kanseri olan 7 hastada neovaskularizasyon tespit edilmiştir (PI 0,3-1,0). Selim kitlesi olan kadınların hiçbirinde ise neovaskularizasyon bulgusu görülmemiştir (69). Yine bir başka çalışmada 14317 asemptomatik kadın renkli Doppler USG ile değerlendirilmiş, 680 over tümörü tespit edilmiş ve bunların 56'sında malignite saptanmıştır (70). Bir diğer çalışmada transvaginal renkli Doppler USG ile selim ve malign over tümörlerinin tanısında %100 negatif belirleyicilik oranı ve %73 pozitif belirleyicilik oranı bulunmuştur (71). Hata ve ark. (64), yaptığı bir çalışmada ise over kistlerinin Doppler verilerinin sensitivitesi %92, spesivitesii ise %52 olarak bildirilmiştir. Yugoslavya'daki araştırmacılar morfolojik olarak normal bir overde ölçülen RI değeri ile selim-malign ayırımının erken evrede yeterli doğrulukta yapılabileceğini öne sürmüşlerdir (70), fakat bu tüm araştırmacılarca desteklenmemiştir (71,72). Yapılan üç araştırmada sadece 60 evre 1 over kanseri olgusu renkli Doppler USG'de düşük pulsatiliteli akım paterni tespit edilerek tanınmıştır (72). Siyah-beyaz ve renkli Doppler USG çalışmalarının kombine edildiği bir araştırmada adneksiyal kitlelerin ayranında sadece morfolojik değerlendirmenin yapıldığı siyah-beyaz USG ile sensitivite %94, spesifite %87 ve pozitif belirleyicilik değeri %60 iken morfolojik değerlendirmeye Doppler bulguları eklendiğinde (RI 0,46 ve PI 0,62 eşik değerlerinde) sensitivite %94, spesifite %99 ve pozitif belirleyicilik değeri %94'e ulaşmıştır (73). Yine çalışmalarla transvaginal renkli Doppler sonografinin siyah-beyaz USG'de kompleks görünümdeki bir kitlenin selim olduğunu doğrulamada kullanılabileceği öne sürülmüştür (74).

Ultrasonografinin tanısal değeri tartışılırken dikkate alınması gereken en önemli tanısal parametre negatif belirleyicilik değeridir, yani USG'de selim olduğu düşünülen olguların selim çıkma oranıdır. Bu nedenle negatif belirleyicilik değeri %100'e yaklaştıkça yöntemin güvenilirliği artar.

2. BT; Rezolüsyonu mükemmeldir, kalsifikasyonları kolaylıkla belirler fakat oldukça az yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle intravenöz kontrast madde enjeksiyonu gerektirir.

Ancak bu yöntemde barsak lupları adneksleri örterek pelvisteki görüntüyü bozabilir. En olumlu yanı malign hastalıklarda hastalık metastaz oranını ve veyaya tedaviye yanıtı değerlendirebilmesidir.

3. MRI; Dokuların manyetik özelliklerindeki farklılıklara dayanarak anatomik görüntüleme sağlar. Anatomik belirleyiciliği ve yumuşak doku kontrastı BT ve USG'den

daha iyi olmasına rağmen, adneksiyal yapıları görüntülemeye uygun değildir. Çünkü komşu kas ve barsak over dokusuna benzer sinyaller verir. Sadece internal pelvik organları değil pelvik yan duvarları, nodal zincirleri ve kemikleri de gösterir.

Sonuç olarak; klinikte adneksiyal kitleden şüphelenen hastaların değerlendirilmesinde USG primer görüntüleme tekniğidir. Gerekliğinde MRI'dan yararlanılabilir.

3. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Adneksiyal ve pelvik kitlelerin tanısında serum beta-human koryonik proteini (β -hCG), tam kan sayımı ve serum tümör markırlarından yararlanılır. Menapoz öncesi kadınlarda β -hCG dış gebelik ayırıcı tanısı için gereklidir. Tam kan sayımı ise pelvik inflamatuvar hastalık veya tubaovaryen abse gibi enfeksiyöz patolojilerden şüphesinde yararlıdır.

Menarş öncesi veya adolesan bir hastada solid kitle germ hücreli tümörleri düşündürmelidir. Alfa-feto-protein endodermal sinüs tümörlerinde, laktik dehidrejenaz disgermiyomlarda, β -hCG nongestasyonel karsinomlarda kullanılan tümör belirteçleridir

CA 125 glikoprotein yapısında, 200,000 kD ağırlığında bir antijenik belirteçtir (75). Monoklonal antikor OC 125 kullanılarak ölçülür. CA 125'deki 125 sayısı epiteliyal over kanserine monoklonal antikor üretimi yapan bir grubun 125.girişimini ifade eder.

Serum CA 125, selim veya malign tümörlerde bulunabilen antijenik bir yapıdır. CA 125 yüksekliğine yol açan selim durumlar, uterin myomlar, karaciğer hastalıkları, adenomyosis, endometriyosis, gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi durumlardır. Bu gibi durumlarda CA 125 değeri nadiren 100 - 200 U / mL değerinden yüksektir. Serum CA-125 yüksekliği premenopozal kadınlarda menopozal kadınlara göre daha değerlidir.

Serum CA-125 yüksekliği birçok malign durumda yükselebilir; over, meme, kolon, akciğer ve pankreas kanseri bazı örneklerdir. Serum CA-125 değerleri seröz kistadenomu olan kadınların %80'inde yüksektir, fakat evre I hastaların sadece % 50'sinde yükselir. 65U/ml den yüksek değerler postmenopozal kadınlarda %97 prediktif değer gösterir.

CA 125'in over kanseri taramasında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (76,77,78). Bu çalışmalarda genel popülasyonda over kanseri prevalansının 30/100.000 olduğu (78), CA 125'in over kanserli olguların kabaca %80'inde (evre I hastaların %50'sinde) ve sağlıklı kadınların ise %0,5-l'inde yüksek olduğu (77) göz önüne

alındığında malignite için pozitif belirleyicilik oranının %2,3 olarak bulunduğu belirtilmektedir. Yani CA 125'i yüksek bulunan genel popülasyondaki kadınların %2,3'ünde over kanseri tespit edilecektir. Bir başka ifade ile CA 125'i yüksek olan kadınların yaklaşık %98'inin over kanseri olmadığı gösterilecektir. Dolayısıyla bu rakamlar CA 125'in tek başına ayırıcı tanı ve tarama amaçlı kullanımında problemler okluğunu göstermektedir. Sonuç olarak CA 125 uygun bir tarama testi değildir ve bu ifade postmenopozal popülasyon için bile geçerlidir. Elli yaşın altındaki hastalarda yüksek CA 125 düzeyi ile malign kitle birlikteliği oranı %25'in altında iken 50 yaşın üstünde bu oran %80'dir (79). Bu nedenle CA 125'in postmenopozal adneksiyal kitlesi olan kadınlarda kullanımı anlamlıdır (80).

CA 15.3 kan seviyeleri meme ve over kanser hastalarında yükselir.

CA 19.9 müsinöz tümör belirteçidir. Bu nedenle müsinöz over tümörleri ve gastrointestinal tümörlerde kan seviyeleri yükselir (96). Büyük multüküler adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesinde kullanılabilir, fakat over kistlerinin ayırıcı tanısında önerilmemektedir (81).

CEA orijinal olarak gastrointestinal malignitelerin bir belirteci olarak kullanılmıştır. Şimdilerde over kanserleri de dahil olmak üzere pek çok malignitede CEA düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. Bir çalışmada epiteliyal over kanserlerinin %29'unda, müsinöz over kanserli hastalarınsa %88'inde CEA düzeyi yüksek bulunmuştur (96). Bu çalışma CEA'nın müsinöz over kanserleri için mükemmel bir belirteç olabileceğini fakat over kisti olan hastaların taranmasında etkin olmadığını belirtmektedir.

Over kisti olan bir kadında yüksek tümör belirteç düzeyleri tanıyı destekleyebilir fakat sadece doku örneklerinin histolojik tanısı kesin tanı sağlar. Bu nedenle, tümör belirteç düzeyleri over kisti olan kadınların preoperatif değerlendirmesinin bir parçası olarak düşünülmelidir.

HASTA SERUMUNDA HE4 SEVİYESİ

Yakın zamanlarda human epididimal protein 4 (HE4) over kanserlerinde tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır (21-23).

HE4 proteini 4 di-sülfid core protein ailesindedir. HE4 ilk olarak distal epididim epitelinde tanımlanmıştır ve öncelikle sperm maturasyonunda rol oynayan bir proteaz inhibitörü olduğu düşünülmüştür.

Daha önceden belirtildiği gibi HE4' ün over kanserlerinde sıklıkla ekspresyonu artar (21), fakat pulmoner, endometriyal, meme adenokarsinomu ve daha az sıklıkla gastrointestinal, renal ve transizyonel hücreli karsinomlarda da ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (22-24).

HE 4 düzeyi seröz tümörlerinin %93'ünde, endometrioid tümörlerin %100' ünde ve berrak hücreli tümörlerin % 50'sinde artar.mYapılan geçmiş çalışmalarda HE4 proteininin tanı sensivitesinin Ca 125 ile benzer olduğu fakat jinekolojik kanserlerde selim jinekolojik hastalıklara göre tanı spesifitesinin arttığı belirtilmiştir (7,8,22).

CA 125 gibi HE4 proteinide ovaryen kanser hücrelerinden salınarak kan dolaşımına geçer. HE4 proteininin normal veya selim over dokusundan salınımı az miktarda olduğu için CA 125'den daha iyi bir tanı testidir.

MATERYAL-METOD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji ve Genel Jinekoloji servislerinde şubat 2010-eylül 2011 tarihleri arasında adneksiyal kitle öntanısıyla opere edilen 70 menopoz öncesi dönemdeki hasta çalışma kapsamına alındı (yaş 16-50).

Daha önce adneksiyal kitle nedeni ile ameliyat edilen olgular ve over kanser nedeni ile kemoterapi alan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan olguların sonuçları değerlendirilmedi.

Tüm olgulara operasyondan en fazla on gün önce vaginal prob ile (siyah-beyaz / renkli Doppler) ultrasonografi yapıldı. Bu amaç için General Electric, Logiq 500 (Milwaukee, Wisconsin, U.S.A) (renkli Doppler) USG cihazı kullanıldı. Değerlendirmelerde prob band aralığı 4,3-8,6 MHz olan, 121° görüntüleme açısına sahip, santral frekansı 6,5 MHz'lik vaginal prob (E 721) kullanıldı. Önce B-mode siyah-beyaz USG ile kitle boyut ölçümleri ve morfolojik değerlendirme yapıldı.

Aynı şekilde operasyondan önceki on gün içinde tüm hastalardan venöz kan (kübital venden) örnekleri alındı. Alınan kanların serumları ayrıldı ve her bir hastaya ait serumda CA 125, CA 19.9 ve HE4 gibi tümör belirteç düzeyleri araştırıldı. Bu araştırmalar İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında immunoradiometrik assay ile yapıldı.

Kan numuneleri yarım saat içinde 2500 g'de 15 dak. santrifüj edildi. Serumlar 70°C'de dondurularak çalışma anına kadar saklandı.

LABARATUVAR YÖNTEMLERİ

CA 125 ve HE4 için kan örnekleri venöz olarak kendi hastanemizde alındı ve santrifüje edilerek -80 derecede muhafaza edildi. Hastaların hepsinin (selim hastalığı, jinekolojik hastalığı veya kanser hastalığı olanlar) kan örnekleri hastaneye başvurularında, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce toplandı. Bu protokol hastanemizin etik komitesinden onay aldı.

YÖNTEM (ELISA):

Serum HE 4 düzeyleri enzim işaretli Immun yöntem (Enzyme linked immunassay;Elisa) kullanılarak belirlendi (CusabiaBiotech Co. LTD , Catalog No LSB-E 129234).

Acidin kaplı mikroplak kuyucuklarına standart ve örnekler eklendi ve üzerine biyotin işaretli antikor ve Horseradish Peroksidaz işaretli antikor çözeltisi konularak inkübe edildi.

Her bir mikroplak kuyucuğunun içerisinde substrat çözeltisi eklendi ve durdurma çözeltisi konularak reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan renk 450 nm dalga boyunda okundu. Standart grafiği çizilerek sonuçlar hesaplandı.

Kit içeriği	Miktar
Standart	4x0,3 ml
Biyotin konjugatı	1x3 ml
HPR konjugatı	1x6 ml
Yıkama solusyonu	
A substratı	1x7ml
B substratı	1x7ml
Durdurma solusyonu	1x7 ml

Elisa okuyucu (GDV, programmable mpt reader, PV 990BU4)

Yıkayıcı (diagnostik pasteur LP 35)

Çalkalayıcı (Lisa shake robonik)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler önce Excel 97 sonra SPSS 7.0 veritabanı programı altmda toplandı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olarak ortalama ve standart sapma araştırmaları yapıldı. Grupların birbiriyle olan ilişkisini araştırmak için ise Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Eşik değer belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi uygulandı ve sınır değerler saptandı. Sınır değerlere göre tam kriteri testleri (sensitivite,spesifite,pozitif belirleyicilik değeri,negatif belirleyicilik değeri) uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

34 (%48) selim ve 36 (% 52) malign olmak üzere toplam 70 adneksiyal kitlesi olan hasta çalışma kapsamına alındı.

Selim olguların ortalama yaşı 33.44 iken malign olguların ortalama yaşı 34.8 idi. 70 hastanın hepsi premenapozal dönemdeydi.

Malign adneksiyal kitlelerin histolojik dağılımına bakıldığında; kitlelerin 20'sinin (%55) seröz kistadenokarsinom, 4'ünün (%11) müsinöz kistadenokarsinom, 3'ünün (%8) endometrioid adenokarsinom, 4'ünün (%11) metastatik tümör, 2'sinin (%5) sex kord stromal tümör, 3'ünün (%8) malign germ hücreli tümör olduğu görüldü.

Selim 34 olgunun histopatolojik tanılarına bakıldığında ise; 13'ünün matür kistik teratom (%37), 13 hastanın (%37) endometriyosis, 2'sinin (%5) folikül kisti, 2'sinin (%5) müsinöz kistadenom ve pelvik kitle nedeniyle opere edilen 4 hastanın (%11) myom tanısı aldığı görüldü.

Tablo 3 *Olguların Demografik Özellikleri*

Malign ve selim hastalardaki CA 124 ve HE 4 proteininin karşılaştırılması

	Malign		Selim		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	34,08	9,19	33,44	10,46	,514
CA125 U/ml	353,12	376,97	61,32	103,82	,000***
HE4	40,58	41,83	10,55	9,25	,000***
BOYUT	7,76	3,09	7,96	3,52	,805

Hastaların ortalama yaşı malign grupta 34.08 ± 9.19 , selim grupta 33.44 ± 10.46 saptandı.

Malign ve selim gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$.

Malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri selim gruba göre anlamlı derecede daha fazladır $p<0.001$.

Tablo 4 Histopatolojik tanı	Oran
SELİM TÜMÖRLER	
Foliküler kist	2 (%5)
Myom	4(%11)
Endometrioma	13(%37)
Müsinöz kistadenom	2(%5)
Matür teratom	13(%37)

MALİGN TÜMÖRLER	
Malign germ dūcreli	3(%8)
Seröz Kistadenokarsinom	20(%55)
Müsinöz Kistadenokarsinom	4(%11)
Sex cord stromal tümör	3 (%7)
Endometrioid adenokarsinom	2 (%5)
Metastatik tümör	4 (%11)

Tablo 5 Genel olarak cut off değeri kabul edilen serum HE4 düzeylerinde malign ve selim kitlelerin oranı

HE4	MALİGN	SELİM	TOPLAM
>50 pmol/L,	7(%100)	0	7
< 50 pmol/L,	297(%48)	31(%52)	60
TOPLAM	36	31	67

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi cut off değeri kabul edilen serum HE4 düzeyi olan 56,7 değerinin üzerinde selim vakaya rastlanmamıştır. HE4>50 pmol/L değerinde malign tümörleri tanıma oranı %100 saptanmıştır.

Tablo 6 Genel olarak cut off değeri kabul edilen serum CA125 düzeylerinde malign ve selim kitlelerin oranı

CA125	Malign	SELİM	TOPLAM
>35 U/ml	27(%64)	15(%36)	42
< 35 U/ml	7(%26)	19(%74)	26
TOPLAM	34	34	68

Yukarıdaki tabloda CA 125 >35 U/ml değerinde 27(%64) malign hastayı tespit etmiştir. CA 125<35U/ml değerinde 7(%26) malign hastayı tespit etmiştir.

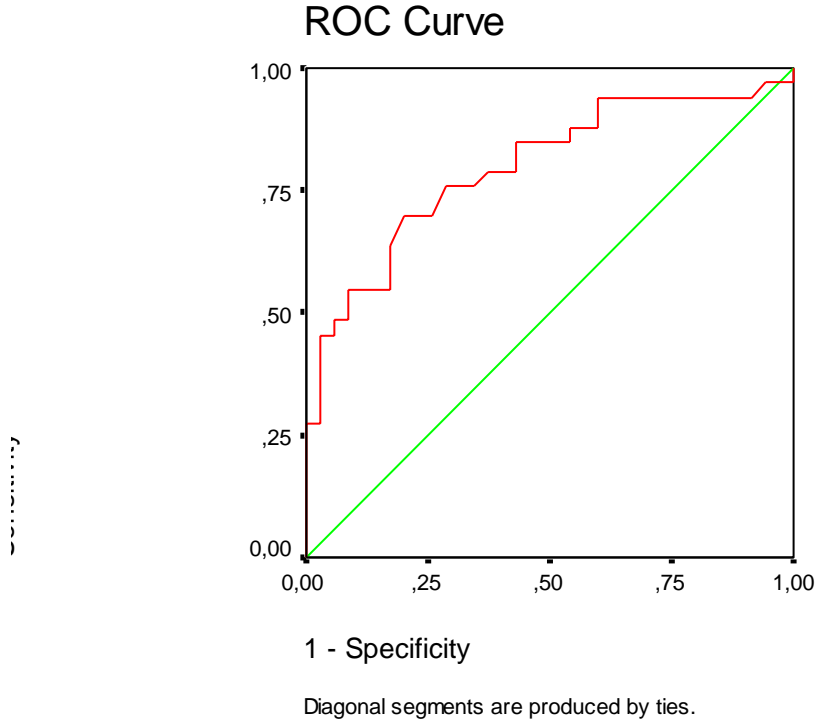
Tablo 7 Epithelyal malign ve Non epithelyal malign gruplarında CA 124 ve HE 4 proteininin karşılaştırılması

	Non epithelyal malign		Epithelyal malign		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	28,70	10,61	35,13	9,33	,118
CA125 U/ml	119,22	198,58	386,83	403,03	,017*
HE4	18,74	15,50	43,61	44,77	,020*
BOYUT	8,22	4,89	8,35	3,87	,946

Epithelyal malign ve non epithelyal malign gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı $p>0.05$.

Epithelyal malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri Non epithelyal malign gruba göre anlamlı derecede daha fazladır $p<0.001$.

Figür 1 CA125 için ROC eğrisi



Yapılan ROC analizinde Ca125 malign selim ayırımında anlamlıdır.
 $p < 0.001$. AUC : 0.797

Tablo 8 ROC eğrisinden elde edilen cut-off değerlerine göre CA 125' in selim ve malign pelvik kitlelerdeki sensitivite ve spesifitesi

CA125	Selim	Malign	Toplam
<60 U/ml	26	11	37
>60 U/ml	8	23	31
Toplam	34	34	68

Sensitivite: %67,6

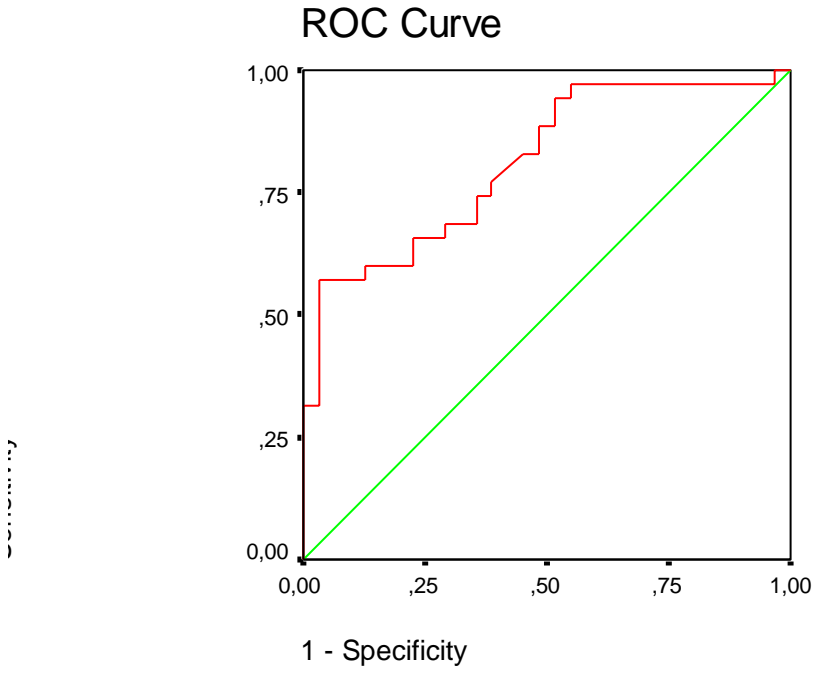
Spesifisite: %76,5

Pozitif prediktif değer (PPV): %74,2

Negatif prediktif değer (NPV) : %70,3

Toplam: %72,0

Figür 2 HE4 için ROC eğrisi



Yapılan ROC analizinde HE4 malign selim ayırımında anlamlıdır $p < 0.001$.
AUC:0.811

Tablo 9 ROC eğrisinden elde edilen cut-off değerlerine göre HE4 proteininin selim ve malign pelvik kitlelerdeki sensitivite ve spesifitesi

HE4	Selim	Malign	Toplam
<15 pmol/L,	25	15	40
15 ve üstü pmol/L,	5	21	26
Toplam	30	36	66

Sensitivite: %58,3

Spesifisite: %83,3

Pozitif prediktif değer (PPV): %80,8

Negatif prediktif değer (NPV) : %62,5

Toplam: %69,7

TARTIŞMA

Epithelyal over kanserleri ilerlemiş evrelerde teşhis edilirler ve düşük sağkalımla karakterizelerdir. Bu yüzden jinekolojik kanserlerde en sık ölüm sebebidirler.

Diğer malignitelerde olduğu gibi over kanserinde prognoza etki eden faktörler hastalığın tedavisinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Başka bir açıdan bakıldığında ideal tedavi prognostik faktörlere göre belirlenir ve ayrıca hastalığın tedaviye cevabı aynı şekilde prognostik faktörlerin varlığına göre değişir.

Başta operasyon sonrası rezidü tümör volümü olmak üzere over kanserinde prognozu etkileyen pek çok faktör tanımlanmıştır. Özellikle over kanserinin ayırıcı tanı ve tedavi sonrası takibinde kullanılan tümör belirteçleri aynı zamanda prognostik özellikler taşır.

Günümüzde epithelyal over kanserlerinin tanısında transvajinal ultrason ve CA 125 serum düzeyleri kullanılmaktadır.

Fakat bu yöntemlerden transvajinal ultrasonun operatörler arası değişkenliğinin azaltılması için bilgi birikimi gerekir; CA 125'in ise malign ve selim tümörleri ayırmasındaki etkinliği zayıftır.

Bu yüzden günümüzdeki klinik uygulamada yeni, kolay, düşük bütçeli ve standart serum analiz metodlarına ihtiyaç vardır.

Malign ve selim kitlelerin ayırımının iyi yapılmasının, epithelyal over kanserlerinde sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (82-87). Moore ve ark. (88), malign ve selim kitlelerin ayırımı için ROMA algoritmasını kurmuştur. ROMA algoritminde CA 125 ve HE4 beraber, menopozal durumda göz önüne alınarak incelenmiştir, fakat ROMA'nın CA 125 ve HE4 protein ölçümlerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Çalışmamızda 60 U/ml cut off değerindeki CA 125 değerinin malign kitlelerin tanısındaki sensitivitesi % 67.6, spesifitesi %76.5 saptanmıştır.

Bu çalışmada daha önce yayınlanan (89,90,91,92) çalışmalara benzer olarak HE4'ün malign ve selim tümör ayırımında yüksek spesifiteye sahip olduğunu gösterdik. ROC (Figür 1-2) eğrisinden elde edilen cut-off değerlerine göre HE4 proteininin malign pelvik kitlelerdeki tanı spesifitesi %83.3, sensitivitesi %58.3, PPV değeri %80.8, NPV değeri %62,5 bulunmuştur, AUC:0.811 (Tablo 9). CA 125' in malign pelvik kitlelerdeki

tanı spesifitesi %76.5, sensitivitesi %67.6, PPV değeri %74.2, NPV değeri %70.3 bulunmuştur, AUC:0.797 (Tablo 8). Bu çalışmada CA 125 ve HE4'ün malign kitlelerdeki sensitivitesi benzer hatta istatistiksel anlamlı olmasada CA 125'in sensitivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. HE4'ün malign kitlelerde spesivitesi CA125'e göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar bu bulgularımızı desteklemektedir. Hellström ve ark. (93), yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınların serumlarında HE4 ELİZA yöntemiyle bakılmıştır, over kanseri ve selim olgular karşılaştırıldığında HE4'ün malign kitleleri ayırmada sensitivite ve spesivitesi benzer bulunmakla beraber HE4'ün CA 125'e göre selim tümörlerde daha az pozitif olduğu saptanmıştır. Havrileski ve ark. (94), yaptığı çalışmada 200 over kanser hastası 396 sağlıklı benzer yaş grubundaki hastayla karşılaştırılmıştır. Hastalık rekürrens tespiti için HE4, Glikodelin, MMP7 ve CA 125 proteinleri bakılmıştır. ROC analizine göre erken evre over kanser tanısında HE4, Glikodelin, MMP7 proteinlerinin sensitivite/spesiviteyi erken evre over kanserlerinde sırasıyla %59.0-%99 ile %80.5-%96.5 arasında, ileri evre over kanser tanısındaki sensitivite/spesiviteyi ise sırasıyla %76.9-99.7% ile %89.2-%97.2 arasında saptanmıştır. 27 rekürrens saptanan over kanserlerinde HE4, Glikodelin, MMP7 biyomarkır panelinin prediktif sensitivitesi %100'e yakinken CA 125'in %96 saptanmıştır.

Bu çalışmada CA 125'in malign tümörlerdeki sensitivitesi HE4 proteinine göre daha yüksek saptanmıştır. (%67,6-%58,3) Bu bulguları onaylayan veya karşı çıkan çeşitli çalışmalar vardır. Moore ve ark. (95), 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada adneksiyel kitleleri olan kadınlardan preoperatif serum ve idrar örnekleri toplanmıştır. Örneklerin serum CA 125, SMRP, HE4, CA72-4, aktivin, inhibin osteopontin, epidermal büyüme faktörü (EGFR), ve ERBB2 (Her2) düzeyleri histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Çalışılan 259 hastada, Her2 dışında diğer biyokimyasal veriler anlamlı farklı bulunmuştur. Tek biyomarkır olarak HE4'ün spesivitesi 72.9% (95%), HE4 ve ve CA 125 değerleri birlikte değerlendirildiğinde spesivite 76.4% (95%)'e çıkmıştır. HE4 malign kitlelerdeki sensitivitesi en yüksek serum biyomarkırı olarak tespit edilmiştir, fakat HE4 ve CA 125'in beraber değerlendirilmesinin sensitiviteye bir katkısı olmadığı görülmüştür. Holcomb ve ark. (96) HE4 ve CA 125 serum değerlerini premenopozal kadınlarda selim borderline ve malign tümörlerde karşılaştırmışlardır. CA 125 ve HE4'ün epithelyal over kanserlerindeki sensitiviteyi sırasıyla 83.3% ve 88.9%, spesiviteyi sırasıyla 59.5% ve 91.8% saptanmıştır.

Spesivitenin HE4 proteininde CA 125'e göre yüksek olması bu çalışma ile uyumludur (%83,3-%76,5).

Bu çalışmadaki CA 125'in HE4'e göre malign tümörlerde daha yüksek sensivitede olmasıyla ilgili bulguları destekleyen bir çalışma Anderson ve ark. (97) tarafından yapılmıştır. 74 over kanser olgusuyla 137 sağlıklı kadında HE4, CA 125'in over kanser tanısındaki prediktif değerleri lojistik regresyon analizi kullanılarak çalışılmıştır. Her iki değerinde over kanser tanısında anlamlı bulunmuştur fakat selim kitlelerde CA 125 değerinin sensivitesi HE4'e göre daha yüksek bulunmuştur. Park Y. ve ark. (98), yaptıkları çalışmada HE4 ve CA 125'in malign ve selim adneksiyal kitleleri ayırmadaki sensiviteleri sırasıyla % 44,8 ve % 55,2 bulunmuştur.

Ayrıca bu çalışmada cut off değeri 50 pmol/L'nin üzerinde olan HE4 düzeylerinde selim vakaya rastlanmamıştır. HE4>50 pmol/L değerinde malign tümörleri tanıma oranı %100 saptanmıştır (Tablo 5).

Bu çalışma CA 125 >35 U/ml değerinde 27(%64) malign hastayı tespit etmiştir. CA 125 < 35U/ml değerinde 7(%26) malign hastayı tespit etmiştir (Tablo 6).

Çalışmada CA 125 > 35U/ml değerinde selim hastaların 15(%36)'ı tespit edilirken HE4 > 50 pmol/l değerinde hiç bir selim lezyona rastlanmamıştır. Benzer olarak Bandiera ve ark. (99), 2011 yılında yayınladıkları bir çalışmada HE4'ün selim ve malign lezyonları ayırmada yüksek spesivite gösterdiği saptanmıştır. CA 125'in endometriyosis tanısındaki değeri HE4'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ROC eğrilerinde eğri altında kalan alan CA 125 ve HE4 proteini için sırasıyla 0,8982-0,6369 bulunmuştur, p=0,0011.

Çalışmamızda malign grup epithelyal ve non epithelyal olarak ikiye ayrılmıştır. Epithelyal grupta ortalama HE4 değeri 43,61 pmolL, non-epithelyal grupta 18,74 pmol/L saptanmıştır (p<0,02). HE4' ün epithelyal malign tümörlerdeki değerleri non epithelyal malign gruba göre anlamlı derecede daha fazladır p<0.001.

Over kitleleri yaşa bağlı olarak değerlendirilmelidir. Menopoz öncesi kadınlarda kitlenin malign olma olasılığı %24 iken, menopoz sonrası bu oran % 60' a kadar çıkar (100). Menopoz öncesi dönemde başta endometriyozis, pelvik abse ve diğer pek çok patoloji ayırıcı tanı unsurlarında yalancı pozitif ve negatif sonuçlar vermektedir.

Over kitlesi olan kadınlarda tanı yöntemi esas olarak laparotomi veya laparoskopidir. Günümüzde uygun tarama yöntemleri olan pelvik muayene, CA 125 ve ultrasonografi over kanser tanısını operasyon öncesi kesin olarak belirlemezler sadece kitlenin varlığı ile ilgili bilgi verirler. Cerrahi işlemler pahalı ve invazif yöntemlerdir, daha da önemlisi deneyimsiz bir cerrah hastanın sağkalımını kötü etkiler. Yüksek riskli hastaların operasyon öncesi belirlenmesi daha iyi bir operasyon hazırlığını ve hastanın uygun merkezi hastanelere yönlendirilmesini sağlar. Bütün bu sebeplerle pelvik kitlesi olan hastalarda over kanser risk tahmininin daha uygun belirlenebilmesi için yeni kost efektif biyomarkırlara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 60 U/ml cut off değerindeki CA 125 değerinin malign kitlelerin tanısındaki sensitivitesi % 67.6, spesifitesi %76.5 saptandı.
2. CA 125 ve HE4 proteinlerinin malign over tümörlerinde anlamlı olarak yükseldiği gösterildi.
3. HE4'ün malign ve selim tümör ayırımında yüksek spesifiteye sahip olduğu gösterildi.
4. HE4 proteininin malign tümör tanısında CA 125'e göre daha spesifik olduğu gösterildi.
5. HE4 proteininin malign pelvik kitlelerdeki tanı spesifitesi % 83,3, sensitivitesi % 58.3 , PPV değeri %80,8, NPV değeri %62,5 bulundu.
6. CA 125 proteininin malign tümör ayırında CA 125'e göre daha sensitif olduğu gösterildi.
7. CA 125'in malign pelvik kitlelerdeki tanı spesifitesi %76.5, sensitivitesi %67.6, PPV değeri %74.2, NPV değeri :%70.3 bulundu
8. Çalışmada CA 125 >35 U/ml değerinde 27(%64) malign hasta; CA 125 < 35U/ml değerinde 7(%26) malign hasta tespit edilmiştir.
9. HE4>50 pmol/L değerinde malign tümörleri tanıma oranı %100 olarak saptanmıştır
10. Epithelyal grupta ortalama HE4 değeri 43,61 pmol/L, non-epithelyal grupta 18,74 pmol/L saptanmıştır (p<0,02).

ÖZET

Premenopozal Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında HE4' ün rolü

Adı: Premenopozal adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında HE4 ün rolü.

Amacı: Adneksiyal kitlesi olan hastalarda epididimal protein (HE4)'ün plazma seviyesini araştırmak ve malign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında klinik uygulanabilirliğini irdelemektir. Ayrıca bu belirtecin CA 125 tümör belirtecine üstünlüğü olup olmadığı araştırılacaktır.

Materyal metad: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji ve Genel Jinekoloji servislerinde opere edilen 70 menopoz öncesi dönemdeki hasta çalışma kapsamına alındı (yaş 16-50).

Bulgular: Malign adneksiyal kitlelerin histolojik dağılımına bakıldığında; kitlelerin 20'sinin (%55) seröz kistadenokarsinom, 4'ünün (%11) müsinöz kistadenokarsinom, 3'ünün (%8) endometrioid adenokarsinom, 4'ünün (%11) metastatik tümör, 2'sinin (%5) sex kord stromal tümör, 3'ünün (%8) malign germ hücreli tümör olduğu görüldü. Hastaların ortalama yaşı malign grupta $34.08 \pm 9,19$, selim grupta $33.44 \pm 10,46$ saptandı.

Malign ve selim gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$. Malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri selim gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı $p<0.001$. Epithelyal malign ve non epithelyal malign gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı $p>0.05$.

Sonuçlar: CA 125 ve HE4 proteinlerinin malign over tümörlerinde anlamlı olarak yükseldiği ve HE4'ün malign ve selim tümör ayırımında yüksek spesifiteye sahip olduğu gösterildi. HE4 proteininin malign tümör tanısında CA 125' e göre daha spesifik olduğu ve CA 125 proteininin malign tümör ayırında CA 125'e göre daha sensitif olduğu gösterildi.

ABSTRACT

Role of HE4 in differential diagnosis of premenopausal adnexial lesions

Objective: : To evaluate plasma values of human epididimal protein (HE4) and it's use in differantial diagnosis of malign adnexial masses. Also this biomarker compared with CA 125.

Materyal metad: 70 premenopausal patients who admitted to Istanbul Univercity Cerrapasa Medical Faculty, Gynecolojic Oncology and Gynecology Department included in these study (age 15-50).

Results: Malignant adnexial masses grouped by histologic results; 20 (%55) were serous cystadenocarcinom, 4 (%11) were mucinous cystadenocarcinom, 3 (%8) were endometrioid adenocarcinom, 4 (%11) were metastatic cancer, 2 (%5) were sex cord stromal tümör and 3 (%8) were diagnosed as malign germ cell cancer. Mean age of patients were $34.08 \pm 9,19$ in malign and $33.44 \pm 10,46$ in benign group. There was no statistical difference found in behalf of age and mass size between malignant and benign groups $p > 0.05$. In malignant group of patients HE4 and CA 125 levels found to be statistically significant higher than benign group.

Conclusion : In our study we show hihh diagnostic accuracy of HE4 and CA 125 proteins. HE4 had higher specificity than CA 125 in differential diagnosis of malignant tumors. Also we showed that CA 125 had higher sensivity than HE4 in differential diagnosis of malignant tumors.

KAYNAKLAR

1. Penson RT, Wenzel LB, Vergote I, Cella D. Quality of life considerations in gynecologic cancer. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S247–57
2. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:355–66
3. Bast RC, Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 3):274–81
4. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79
5. Molina R, Ojeda B, Filella X, Borrás G, Jo J, Mas E, et al. A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumour Biol* 1992;13:278–86
6. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:267–77
7. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6
8. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402–8

9. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679–91
10. How SH, Liam CK, Jamalludin AR, Chin SP, Zal AB. Serum cancer antigen 125 in patients with pleural effusions. *Med J Malaysia* 2006;61:558–63
11. Molina R, Auge JM, Bosch X, Escudero JM, Vinolas N, Marrades R, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol* 2009;30:121–9
12. Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:354–6
13. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, et al. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991;37:1379–83
14. Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology* 2003;65:1–6
15. Trape J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol* 2004;25:276–81
16. Anastasi E, Granato T, Marchei GG, Viggiani V, Colaprisca B, Comploj S, et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumour Biol* 2010;31:411–5
17. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:228–6
18. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117:440–5

19. Wyshak G, Frisch R, Albright T, Albright N, Schiff I. Smoking and cysts of the ovary. *Int J Fertil* 1988;33:398-404
20. Yeo KT, Wang HH, Nagy JA, Sioussat TM, Ledbetter SR, Hoogewerf AJ, Zhou Y, Masse EM, Senger DR, Dvorak HF, Yeo TK. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions. *Cancer Res* 1993;53:2912-2918
21. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695–700
22. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847–53
23. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768–73
24. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162–9
25. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):922-9
26. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(2):341-6
27. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3919-26

28. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-9
29. Bordin L, Fiore C, Donà G, Andrisani A, Ambrosini G, Faggian D et al. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94(5):1616-21
30. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjaerbye-Thygesen A, Gayther S, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):508-15
31. Markmann S, Gerber B, Briese V. Prognostic value of Ca 125 levels during primary therapy. *Anticancer Res* 2007;27(4A):1837-9
32. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1: S1-257
33. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):504-11
34. Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Micropapillary serous ovarian carcinoma: surgical management and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):163-70
35. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):447-61
36. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3):172-80

37. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:11-7
38. Engelen MJ, Kos HE, Willemsse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):589-98
39. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:274-81
40. Zhang Z, Yu Y, Xu F, Berchuck A, van Haaften-Day C, Havrilesky LJ, et al. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):526-31
41. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-6
42. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):228.e1-6
43. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104(5):863-70
44. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):521-5
45. Kim YM, Whang DH, Park J, Kim SH, Lee SW, Park HA, et al. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for

detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. Clin Chem Lab Med 2011;49(3):527-34

46. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: Comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. Clin Chim Acta 2011;412(15-16):1447-53

47. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. Gynecol Oncol 2011;121(3):487-91

48. Paek J, Lee SH, Yim GW, Lee M, Kim YJ, Nam EJ, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:338-42

49. Russell DJ. The female pelvic mass. Diagnosis and management. Med Clin North Am 1995;79:1481-93

50. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. Obstet Gynecol 1989;74:921-6

51. Demirkiran F. Adneksiyal kitlelerin ultrasonografik değerlendirmesi. Ultrasonografi Dergisi 3- 4 1997:101-106

52. Blaustein A. Pathology of the Female Genital Tract. Ovarian Pathologies 2nd ed., New York Inc .1982; 510-801

53. Russell AC, Javitt MC, Jeffrey RB, Jones Adnexal mass-Detection and evaluation. Gynecologic .Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers 1997; 43-47

54. Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca-lutein cysts. Obstet Gynecol 1988;72:247

55. Athey P, Cooper N. Sonographic features of paraovarian cysts. AJR 1985; 144:83

56. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, et al. Cystic teratoma of the ovary: CT detection. Radiology 1989; 171:697

57. Parker WH, Berek JS. Management of the adnexal mass by operative laparoscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:413-422
58. Weiss NS, Homonchuk T, Young JL. Incidence of the histologic types of ovarian cancer: the United States Third National Cancer Survey 1969-1971. *Gynecol Oncol* 1977;161-167
59. Ovarian cancer: Screening, treatment and follow-up. NTH Consensus Statement. 1994; 12:1-30
60. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
- 61: Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991; 10:295-297
62. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian cancer and relation to the histological diagnosis. Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:139
63. Hermann U, Locher G, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987;777-781
64. Hata K, Hata T, Manabe A, Sugimura K, Kitao M. A critical evaluation of transvaginal color Doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and CA 125 in detecting ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:992-996
65. Granberg S, Norstrom A, Wikland M. Tumors in lower pelvis as imaged by vaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 1990;37:224-229
66. Fleischer AC. Transabdominal and transvaginal sonography of ovarian masses. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:433
67. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumour marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 89 1997;493-500

68. Valentin L,Sladkevicius P,Marsal K.Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors.Obstet Gynecol 83:425-433,1994. 69.Bourne TH.Transvaginal color Doppler in gynecology.Ultrasound Obstet Gynecol 1991;1:359
70. Kurjak A,Zalud I,Alfirevic Z.Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound.J Ultrasound Med 1991;10:295-297
- 71.Fleischer AC,Rodgers WH,Rao B,et al.Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color doppler sonography.J Ultrasound Med 1991;10:563-568
- 72.Bourne T,Campbell S,Steer C,et al.Transvaginal color flow imaging:A possible new screening test for ovarian cancer.Br Med J 1989;289:1367-1370
73. Timor-Tritsch I,Lerner J,Monteagudo A,et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian masses using color flow directed Doppler measurements and a morphologic scanning system.Am J Obstet Gynecol 1993;168:909-913
74. Fleischer AC,Rogers WH,Rao BK,Kepple DM,Jones FfW. Transvaginal color Doppler sonography of ovarian masses with pathological correlation.Ultrasound Obstet Gynecol 1991;1:275- 278
75. Bast RC Jr,Klug TJ,St.John E,et al.A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer.N Engl J Med 1983;309:883
- 76.Goldstein S,Subvamanya B,Synder J,et al.The postmenopausal cystic adnexal mass:the potential role of ultrasound in consecutive management.Obstet Gynecol 1989; 73:8-10
77. Jacobs I,Bast RC.The CA 125 tumor associated antigen:A review of the literature.Hum Reprod 1989;4:1-12
78. FIGO:Annual report on the results of treatment in gynecological cancer.Int J Gynecol Obstet 1991;6:S1
- 79.Vasilev S,Schlaerth J,Campeau J,Morrow P.Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses.Obstet Gynecol 1988;71:751-756

80. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Wodos AP, Jeyerajah A, Weidemann P, Sibley K, Oram DH. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentrations: A prospective cohort study. *Br Med J* 1996;313:1355-1358,
81. Schwartz PE. The role of tumor markers in the preoperative diagnosis of ovarian cysts. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:384-394
82. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):504-11
83. Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Micropapillary serous ovarian carcinoma: surgical management and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):163-70
84. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):447-61
85. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3):172-80
86. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:11-7
87. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):589-98
88. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-6
89. Huhtinen K, Suviö P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-9

90. Bordin L, Fiore C, Donà G, Andrisani A, Ambrosini G, Faggian D et al. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94(5):1616-21
91. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):521-5.
92. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011.
93. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Jul 1;63(13):3695-700
94. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, Malinowski DP, Fischer TJ, Berchuck A. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):374-82
95. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-8
96. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011
97. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):378-83

98. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem* 2011
99. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, Tognon G, Bignotti E, Tassi R, Odicino F, Caimi L, Sartori E, Santin AD, Pecorelli S, Ravaggi A. Serum human epididymis protein 4 (HE4) and Risk for Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Oct 25
100. Gillis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB. Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. *Lancet* 1991;337:611–2